

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 08-301864

(43)Date of publication of application : 19.11.1996

(51)Int.Cl.

C07D317/72
// C08G 63/06

(21)Application number : 07-110706

(71)Applicant : TOYOBO CO LTD

(22)Date of filing : 09.05.1995

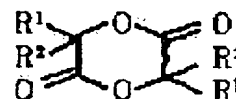
(72)Inventor : AOYAMA TOMOHIRO
KIMURA KUNIO
ITO TAKESHI
YUUCHI MINAKO
UNO KEIICHI

(54) PURIFICATION OF INTERMOLECULAR CYCLIC DIESTER OF ALPHA-OXYACID

(57)Abstract:

PURPOSE: To efficiently obtain a high-purity diester compound by holding for a specified time a molten mixture containing the subject compound while gradually cooling and solidifying the mixture followed by subjecting it to cooling, grinding and washing processes.

CONSTITUTION: First, a molten mixture containing an α -oxyacid's intermolecular cyclic diester of the formula (R¹ and R² are each H or a 1-5C alkyl) and impurities is held for a specified time while gradually cooling and solidifying the mixture within the temperature range between the solidifying point and the solidifying point minus 30° C. Subsequently, the mixture is cooled at a rate of pref. 10° C/min and solidified and then ground into powder which is then washed with a solvent and purified. Preferable examples of the objective diester include L-lactide, D-lactide and DL-lactide.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平8-301864

(43)公開日 平成8年(1996)11月19日

(51)IntCl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 317/72			C 0 7 D 317/72	
// C 0 8 G 63/06	N L Q		C 0 8 G 63/06	N L Q

審査請求 未請求 請求項の数12 O L (全 8 頁)

(21)出願番号 特願平7-110706

(22)出願日 平成7年(1995)5月9日

(71)出願人 000003160

東洋紡績株式会社

大阪府大阪市北区堂島浜2丁目2番8号

(72)発明者 青山 知裕

滋賀県大津市堅田二丁目1番1号 東洋紡
績株式会社総合研究所内

(72)発明者 木村 邦生

滋賀県大津市堅田二丁目1番1号 東洋紡
績株式会社総合研究所内

(72)発明者 伊藤 武

滋賀県大津市堅田二丁目1番1号 東洋紡
績株式会社総合研究所内

最終頁に続く

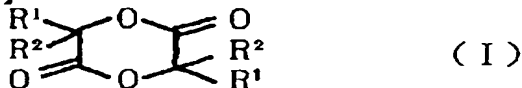
(54)【発明の名称】 α-オキシ酸の分子間環状ジエステルの精製方法

(57)【要約】

【目的】 α-オキシ酸環状ジエステルの効率的な精製方法を提供する。

【構成】 下記一般式(1)で示されるα-オキシ酸の分子間環状ジエステルおよび不純物を含む熔融混合物を、(1)不純物を含む分子間環状ジエステルの凝固点から凝固点より30℃低い温度までの範囲内で徐々に固化させながら一定時間保持し、(2)しかるのち冷却し、(3)固形物とした後に粉碎して形態を粉末状にし、溶媒をもちいて洗浄することを特徴とするα-オキシ酸の分子量間環状ジエステルの精製方法。

【化2】

(式中R¹、R²は独立に水素または炭素数1～5のアルキル基を示す)

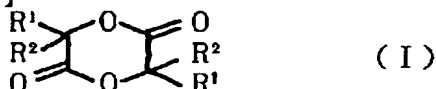
【効果】 本発明において精製されるα-オキシ酸の分子間環状ジエステルは従来の方法に比較してより高い純度を有している。このジエステルを開環重合すると、容

易に高分子量のα-オキシ酸ポリエステルが得られ、種々の生分解性成形物を製造することができ、広範な用途が期待できるので、産業界または環境問題の解決にも寄与すること大である。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 下記一般式 (1) で示される α -オキシ酸の分子間環状ジエステルおよび不純物を含む溶融混合物を、(1) 不純物を含む分子間環状ジエステルの凝固点から凝固点より 30℃低い温度までの範囲内で徐々に固化させながら一定時間保持し、(2) しかるのち冷却し、(3) 固形物とした後に粉碎して形態を粉末状にし、溶媒をもちいて洗浄することを特徴とする α -オキシ酸の分子間環状ジエステルの精製方法。

【化 1】



(式中 R^1 、 R^2 は独立に水素または炭素数 1～5 のアルキル基を示す)

【請求項 2】 段階 (2) において、10℃/min 以下の速度で冷却することを特徴とする請求項 1 記載の精製方法。

【請求項 3】 段階 (1) において、一定時間保持するときに、不純物を含む分子間環状ジエステルの凝固点から凝固点より 30℃低い温度までの範囲内で 10℃/min 以下の速度で冷却することを特徴とする請求項 1 または 2 記載の精製方法。

【請求項 4】 段階 (1) において、一定時間保持するときに、不純物を含む分子間環状ジエステルの凝固点から凝固点より 30℃低い温度までの範囲内で一定温度に保持することを特徴とする請求項 1 または 2 記載の精製方法。

【請求項 5】 分子間環状ジエステルが L-または D-ラクチドであることを特徴とする請求項 3 または 4 記載の精製方法。

【請求項 6】 分子間環状ジエステルがグリコリドであることを特徴とする請求項 3 または 4 記載の精製方法。

【請求項 7】 分子間環状ジエステルが DL-ラクチドであることを特徴とする請求項 3 または 4 記載の精製方法。

【請求項 8】 分子間環状ジエステルとしてさらにメソラクチドが含まれる場合であって、かつ段階 (2) の後に、段階 (1)～(2) を繰り返すことを特徴とする請求項 5～7 のいずれかに記載の精製方法。

【請求項 9】 段階 (3) において、溶媒中で粉碎してスラリー形態で洗浄することを特徴とする請求項 1～8 のいずれかに記載の精製方法。

【請求項 10】 段階 (3) において、溶媒が有機溶媒であることを特徴とする請求項 1～9 のいずれかに記載の精製方法。

【請求項 11】 段階 (3) において、溶媒が水系溶媒であることを特徴とする請求項 1～9 のいずれかに記載の精製方法。

【請求項 12】 段階 (3) において、溶媒が水である

ことを特徴とする請求項 1 記載の精製方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は α -オキシ酸ポリエステル原料としても知られる環状ジエステル類の精製方法に関する。ポリ乳酸、ポリグリコール酸に代表される α -オキシ酸ポリエステルは、良好な生分解性を有しており、手術用縫合糸、注射薬用マイクロカプセル等の生体分解性医用材料に利用されている。また近年、プラスチック廃棄物が問題となっており、酵素や微生物による分解が期待される生分解性プラスチックとしても注目され、研究開発が進められている。

【0002】

【従来の技術】 従来より α -オキシ酸ポリエステルの高分子量体を得る方法として、式 (1) で示される α -オキシ酸の分子間環状二量体であるジエステルを当該技術分野で公知である触媒の存在下に加熱、開環重合させる方法が知られている。このようなジエステルは相当する α -オキシ酸および/またはそのエステルを比較的低分子量のオリゴマーやそれらのポリオール共重合体に変換し、ついでそれらを当該技術分野で公知である触媒の存在下に加熱し解重合することで製造される。

【0003】 しかしながら、これらの方法で得られたジエステルは量の多少はあっても揮発性のヒドロキシル化合物を不純物として含んでおり、これらは水、 α -オキシ酸やその低分子量オリゴマーなどであって、開環重合を阻害するため好ましくないものである。すなわちこれらは開始剤、連鎖移動剤、触媒失活剤等のさまざまな作用を及ぼし、ポリエステルが目的とする分子量に到達することを妨げる。

【0004】 したがって開環重合のモノマーに相当する該ジエステルは、十分に精製されていることが必要である。この場合、得られるポリエステルの分子量制御、重合速度、および着色の度合いなどの観点から、ジエステル中の不純物は可能な限り少ないのが好ましく、例えば α -オキシ酸やその低分子量オリゴマー量は酸価で表すと 10 eq/ton 以下、より好ましくは 5 eq/ton 以下であることが知られている。

【0005】 精製法としてはトルエン、酢酸エチル、イソプロパノール、t-アミルアルコールなどの乾燥有機溶媒をもちいた再結晶法が公知である。しかしながらこのような再結晶操作は通常、数回実施する必要があるためジエステルの収率の大幅な低下を招き、また操作も煩雑になるため、得られた精製ジエステルから α -オキシ酸ポリエステルの製造しても医用材料以外の用途には費用がかかりすぎる。

【0006】 また分別凝縮および蒸留による精製は、溶融混合物中に含まれる水、 α -オキシ酸やその低分子量オリゴマーなどが蒸留温度において目的とするジエステルの分解、重合を引き起こすため、収率の低下を招く。

さらに蒸留操作中の経時的な α -オキシ酸やその低分子量オリゴマーの生成はしばしば目的とする純度のジエステルを得ることを困難にする。

【0007】そこでジエステルを α -オキシ酸ポリエステルモノマーとしてもちいるため、そのより安価な精製法がこれまで種々検討されてきた。再結晶にかわる安価な精製法として、たとえばジエステル固形物を水系溶媒をもちいて洗浄する方法（特開平6-228288）、ジエステル固形物をエーテル系溶媒で洗浄する方法（特開平6-172341）などが開示されている。これらの方法によれば、不純物を含んだジエステル固形物を溶媒と混合洗浄することで容易に α -オキシ酸ポリエステルのモノマーとしてもちいることが可能な高純度のジエステルを得ることが可能であることが知られている。しかしながらこれらの方法においても洗浄による精製という性質上、おもにジエステル固形物表面上の不純物が除去されるにすぎず、結晶中に取り込まれている不純物は除去することができない。したがって、さらに高純度の精製ジエステルを得る上でこれらの方法には制約がある。

【0008】上記方法において結晶中に取り込まれている不純物を排除するために、ジエステル固形物を非常に微細な粉末にすることで、ある程度の改善がおこなわれるが、本発明者の実験の結果、洗浄後の固液分離および乾燥操作において操作時間の延長が必要になること、そのためにジエステルの加水分解がおこるなどの好ましくない影響がみられることがわかった。さらに結晶中の不純物を抽出するためにジエステル固形物をスラリーの状態でも長時間保持しても、低い抽出効率、およびジエステルの加水分解のため不純物の充分な除去効果は得られなかった。

【0009】

【発明が解決しようとする課題】上記のような理由により、ジエステル固形物を溶媒をもちいて洗浄し精製する方法において、より高純度の精製ジエステルを得るためには洗浄に供する固形物の結晶状態を制御する必要がある。しかしながらこれまでこのような知見は得られておらず、より純粋なジエステル固形物を溶媒で洗浄してこれまでより高純度の精製ジエステルを得る方法は知られていないのが現状である。

【0010】

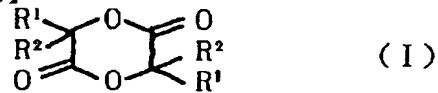
【課題を解決するための手段】そこで本発明者らは、ジエステル固形物を溶媒をもちいて洗浄し精製する方法において、より高純度の精製ジエステルを得るために鋭意検討を重ねた結果、ジエステルと不純物の熔融混合物を特定の温度範囲内で一定時間保持することで結晶内に取り込まれる不純物の含有量が低下し、この固形物を粉砕して粉末状にした後、溶媒で洗浄することでこれまでの方法よりさらに高純度の精製ジエステルが得られることを見出し、ついに本発明を完成するに至った。

【0011】すなわち本発明は、下記一般式（1）で示される α -オキシ酸の分子間環状ジエステルおよび不純物を含む熔融混合物を、（1）不純物を含む分子間環状ジエステルの凝固点から凝固点より30℃低い温度までの範囲内で徐々に固化させながら一定時間保持し、

（2）しかるのち冷却し、（3）固形物とした後に粉砕して形態を粉末状にし、溶媒をもちいて洗浄することを特徴とする α -オキシ酸の分子間環状ジエステルの精製方法である。

【0012】

【化2】



（式中 R^1 、 R^2 は独立に水素または炭素数1～5のアルキル基を示す）

【0013】本発明は水、 α -オキシ酸やその低分子量オリゴマーなどの開環重合を阻害するヒドロキシル不純物、および前精製段階でもちいられた溶媒からのジエステル精製に適用される。好ましくは α -オキシ酸および／またはそのエステルの低分子量オリゴマーまたはそれらのポリオール共重合体を解重合して合成されたジエステルとヒドロキシル化合物からなる不純物との混合物の精製に適用される。また α -ハロカルボン酸ハライドと α -オキシ酸から得られるエステルを環化して合成されたジエステルと不純物との混合物の精製にも適用される。さらに、合成後の蒸留、抽出、洗浄、再結晶等の公知の精製法で得られたある程度純粋なジエステルと不純物の混合物の精製に適用することができる。

【0014】本発明において、精製される α -オキシ酸の環状ジエステルとしては、グリコリド（グリコール酸の分子間環状ジエステル）、ラクチド（乳酸の分子間環状ジエステル）、さらには α -ヒドロキシ酪酸、 α -ヒドロキシイソ酪酸、 α -ヒドロキシ吉草酸、 α -ヒドロキシイソ吉草酸、 α -ヒドロキシ α -メチル酪酸、 α -ヒドロキシカプロン酸、 α -ヒドロキシイソカプロン酸、 α -ヒドロキシ β -メチル吉草酸、 α -ヒドロキシヘプタン酸等の分子間環状ジエステルが挙げられる。また、不斉炭素有するものは、L体、D体、ラセミ体、メソ体のいずれでもよいが一般にメソ体は加水分解されやすく、収率の極端な低下を招く傾向がある。

【0015】好ましいジエステルはグリコリド（1,4-ジオキサン-2,5-ジオン）およびラクチド類であり、さらに好ましくはL-ラクチド（(3S)-シス-3,6-ジメチル-1,4-ジオキサン-2,5-ジオン）、D-ラクチド（(3R)-シス-3,6-ジメチル-1,4-ジオキサン-2,5-ジオン）およびDL-ラクチド（L-ラクチドとD-ラクチドのラセミ化合物）である。

【0016】ラクチド類は現在広く開発が進められてい

10

20

30

40

50

る乳酸系生分解性プラスチックの原料として非常に重要な化合物である。またジエステルは異なる α -オキシ酸分子同士により形成されるものであっても一向に差し支えない。具体的には、グリコール酸と乳酸の間の環状ジエステルであり、モノメチルグリコリドなる慣用名で知られる 3-メチル-1, 4-ジオキサソ-2, 5-ジオンなどが挙げられる。

【0017】本発明において、これらのジエステルと不純物の混合物を溶融する場合、不必要に高い温度に長時間暴露することは、不純物により目的とするジエステルの分解がおきるため好ましくない。すなわち水、 α -オキシ酸やその低分子量オリゴマーなどがジエステルを開環し、新たなオキシ酸を生成する恐れがある。本発明の操作では通常、不純物を含むジエステルの凝固点の 15℃、より好ましくは 5℃より高くない温度である。

【0018】本発明において、不純物を含むジエステルを保持する温度としては、不純物を含むジエステルの凝固点から凝固点より 30℃低い温度までの範囲内である。この範囲内で不純物を含むジエステルを一定時間保持すると、ジエステルが徐々に結晶化し、かつ生成した結晶内に取り込まれる不純物の含有量が低下し、より純粋なジエステル固形物を得ることが可能になる。またこの範囲内では不純物と共融混合物を生成せず、結晶中に共融混合物が取り込まれることがない。

【0019】本発明において、不純物を含むジエステルを一定時間保持する場合、保持時間中に温度範囲の上限すなわち不純物を含んだジエステルの凝固点から、下限すなわちその凝固点より 30℃低い温度まで冷却をおこなうのが好ましい。このとき最終的に得られる結晶性固形物のジエステル純度は、冷却速度に大きく依存する。すなわち冷却速度として好ましくは 10℃/min 以下であり、より好ましくは 5℃/min 以下であり、最も好ましくは 2℃/min 以下である。

【0020】このように可能な限り小さい冷却速度で冷却することで、徐々にジエステルが結晶化し、生成した結晶内に取り込まれる不純物の含有量が低下するためより純粋なジエステル固形物が得られる。10℃/min より大きくなると、生成する結晶中に多量の不純物を取り込まれやすくなる。その結果得られた固形物を粉碎し、溶媒で洗浄しても本発明の目的を達成することはできない。

【0021】さらに、不純物を含むジエステルを不純物を含むジエステルの凝固点から凝固点より 30℃低い温度までの範囲内で、一定温度に保持することも好ましい。この場合、上記の温度範囲の上限に可能な限り近い温度で冷却することが、より純粋なジエステル固形物を得るうえではさらに好ましい。このように保持することで徐々にジエステルが結晶化し、生成した結晶内に取り込まれる不純物の含有量が低下し、また保持中に結晶から不純物が抽出されるためより純粋なジエステル固形物

が得られる。

【0022】それぞれ、不純物を含むジエステル中の目的とするジエステルの結晶化が充分におこなわれるまで混合物をその温度で保持する必要がある。上記の温度範囲よりさらに低い温度で一定温度で保持すると、生成する結晶中に多量の不純物を取り込まれやすくなる。その結果得られた固形物を粉碎し、溶媒で洗浄しても本発明の目的を達成することは困難となる。また上記の温度範囲以上の温度では目的とするジエステルが結晶化しにくい。

【0023】さらに不純物と数種類のジエステルを含む混合物を精製する場合は、それぞれのジエステルと不純物の混合物の凝固点から凝固点より 30℃低い温度までの範囲内で一定時間保持するのも好ましい。すなわち一定時間保持することを数回にわたりおこなうことになる。この場合、結晶化して得られた数種類のジエステルの混合物は、一回の保持でおこなわれた場合より不純物の含有量がさらに低下するため、より純粋なジエステル固形物が得られる。

【0024】最終的に実際の保持する温度範囲、冷却速度または保持温度および保持する回数は、ジエステルと不純物の混合物組成、目的とする精製ジエステル純度、組成および生産性などを考慮して、当該技術分野の実施者により注意深く決定されることになる。

【0025】例えば、光学活性である L-ラクチドおよび D-ラクチドを精製する場合、通常の混合物組成では好ましい温度範囲は 45℃から 95℃であり、より好ましくは 65℃から 85℃である。なぜなら通常の混合物組成では 45℃までに光学活性ラクチドが純粋に結晶化するためである。また 45℃までは乳酸およびそのオリゴマーはラクチドと共融混合物を生成せず、結晶中に共融混合物が取り込まれることがないためである。さらに一定温度に保持して結晶化する場合、通常の混合物組成では 45℃以下になると不純物を取り込まれやすくなる。

【0026】そして、光学活性な乳酸オリゴマーの解重合の際のラセミ化により必然的に生成し、最大 20%程度含有されるメソラクチド（トランス-3, 6-ジメチル-1, 4-ジオキサソ-2, 5-ジオン）を不純物として可能な限り排除する必要がある場合特にそうなのであるが、L-ラクチドまたは D-ラクチドとメソラクチドの組成物は共融点を有し、共融混合物組成は L-ラクチドまたは D-ラクチド 34%、その温度は 45℃にあるためである。なおメソラクチドの融点は 65℃にある。純粋な L-ラクチドまたは D-ラクチド固相と、その固相およびメソラクチドを含有した液相の共存する温度および共融点はさらにヒドロキシル化合物などの不純物により変動すると考えられ溶融混合物の組成に依存する。

【0027】なお、純粋な L-ラクチドまたは D-ラク

チドの融点は95℃であるため、95℃以上で目的とする光学活性ラクチドが結晶化しない。したがって、メソラクチドを完全に排除しない場合、通常得られる混合物組成では上記の温度範囲内で、5℃/min以下の速度で冷却をおこなうか、または80℃付近で一定温度に保持する。

【0028】また、例えばDL-ラクチドを精製する場合、まず、精製に供するジエステルと不純物の熔融混合物組成が光学活性ラクチドの場合と大きく異なる。なぜなら通常DL-ラクチドはDL-乳酸すなわちL-乳酸とD-乳酸のラセミ混合物をオリゴマーに変換し解重合することで得られており、この場合得られたDL-ラクチドすなわちL-ラクチドとD-ラクチドのラセミ化合物のほかに、必然的に25~45%程度のメソラクチドが含有されるからである。

【0029】メソラクチドは他のラクチド類と大きく性質が異なり、前述したように融点が低く、加水分解性が高い。すなわち乳酸やそのオリゴマーと親和性が高いため、不純物としてメソラクチドを排除するのが精製する上で好ましいと考えられるが、この場合、必然的に収率の極端な低下を招く。工業的にはメソラクチドを混合物としてある程度の比率に調整しモノマーとして利用するのが好ましい。

【0030】通常の混合物組成では好ましい温度範囲は65℃から125℃であり、より好ましくは75℃から105℃である。この温度範囲で一定時間保持し、目的とするDL-ラクチドを最初に結晶化させる。DL-ラクチドはラセミ化合物であるためこれを構成する光学活性ラクチドより融点が高くなり、純粋な形態の融点は125℃にある。そしてさらに好ましくは得られた固液混合物を通常の混合物組成では30℃から65℃の範囲内で一定時間保持し、液相として存在するメソラクチドから、DL-ラクチド中の乳酸およびそのオリゴマーを排除しながらメソラクチドを結晶化させる。

【0031】65℃以上ではメソラクチドが結晶化しないため、収率の低下を招く。したがって上記のそれぞれの温度範囲内で、2℃/min以下の速度で冷却をおこなうか、または通常得られる混合物組成では熔融混合物を90℃付近で一定温度に保持しおよび/またはさらに40℃付近で一定温度に保持する。上記のいずれの場合も最終的に実際の処理操作は、これらジエステルと不純物の熔融混合物組成にあわせて経験的に、当該技術分野の実施者により注意深く決定される。

【0032】本発明において、上記の操作をおこなった後、冷却をおこない、固形物を得る。ここでの冷却速度は、目的としているジエステルが結晶化している場合特に制限はないが、数種類のジエステルを含む混合物を一回の保持で結晶化させる場合、好ましくは10℃/min以下でおこなうと、より純粋な結晶性固形物が得られる傾向にある。固形物を生成させる到達温度はジエス

ルと不純物の混合物組成、目的とする精製ジエステル純度、組成および生産性などで異なるが一般に室温付近である。

【0033】得られた固形物を粉碎して粉末状にした後、溶媒をもちいて洗浄することにより、不純物は溶媒に溶解し、結晶中に取り込まれた不純物量の少ない結晶性固形物を得ることができる。また固形物を溶媒中で粉碎してスラリー形態で洗浄するのも好ましい。

【0034】得られた固形物は結晶中に取り込まれた不純物量が少ないため、洗浄溶媒の分離に差し支えない程度であれば粉碎される粒度および粒度分布に特に制限はない。粉碎される最適平均粒度は結晶化条件により異なるが、通常1000ミクロン程度で洗浄後の固液分離および乾燥操作に支障を来すことなく、目的とする高純度の精製ジエステルを得ることができる。

【0035】ここで用いられる洗浄溶媒としては、例えば有機溶媒ではトルエンなどの芳香族炭化水素類、イソプロパノールなどのアルコール類、ジエチルエーテルなどのエーテル類などが挙げられる。また水系溶媒とは水と、水と自由に混和する有機溶媒との種々の割合の混合物であり、このような有機溶媒としてはメタノール、エタノール、イソプロパノール、アセトン、テトラヒドロフラン等が挙げられる。好ましくは水系溶媒であり、最も好ましくは水である。

【0036】このようにして本発明で精製された α -オキシ酸の分子間環状ジエステルは、トルエン、酢酸エチル、イソプロパノール、*t*-アミルアルコールなどの乾燥有機溶媒から数回再結晶されたジエステルと同等の高い重合性を有しており、高分子量 α -オキシ酸ポリエステル製造用のモノマーとして好適である。したがって得られた α -オキシ酸のジエステルを開環重合すると容易に高分子量の α -オキシ酸ポリエステルが得られ、種々の生分解性成形物を製造することが可能となる。

【0037】

【実施例】本発明をさらに具体的に説明するために以下に実施例を示すが、本発明はこれらに限定されるものではない。なお実施例における特性値は以下の方法によって測定した。

【0038】(1) 酸価 (AV)

ジエステル0.8gを精秤しメタノール-クロロホルム(1/1体積比)に溶解した直後の溶液を0.1N-NaOCH₃メタノール溶液で、フェノールフタレインを指示薬に用いて滴定することによって測定し、これをジエステルに含まれる α -オキシ酸やそのオリゴマー量の尺度としてジエステル1ton当たりのNaOCH₃の消費量(当量数)で表した。

【0039】(2) 含有水分量

ジエステル1.0gを精秤しクロロホルムに溶解した後、平沼産業(株)製デジタル微量水分測定装置AQ-3Cを用いて測定し、ppmで表した。

【0040】(3) ジエステル、およびそのメソ体含有量

ジエステル40mgを精秤し、アセトニトリルに溶解した後、FID-GC(島津製作所製ガスクロマトグラフGC-7A)にて内部標準法で定量し、重量%で表した。カラムにはOV-225、キャリアーガスには窒素を使用した。

【0041】(参考例1) 精製に供するL-ラクチドの合成①

90% L-乳酸水溶液(98% e.e.) から、グリセリンを添加し末端を封鎖したL-乳酸オリゴマーを、三酸化アンチモンを触媒として脱水重縮合により合成し、これを200℃、1mmHg以下で熱分解することで $AV=165\text{ eq/t}$ 、L-ラクチド含有量84.5%、メソラクチド含有量7.9%の組成を有するジエステルの薄黄色結晶を得た。

【0042】(参考例2) 精製に供するDL-ラクチドの合成②

90% DL-乳酸水溶液から、参考例1と同様な操作で $AV=179\text{ eq/t}$ 、DL-ラクチド含有量57.5%、メソラクチド含有量36.9%の組成を有するジエステルの薄黄色結晶を得た。

【0043】(参考例3) L-ラクチドの結晶化挙動観察

参考例1で得られたL-ラクチドと不純物の熔融混合物約10mgをアルミニウムパンにとり、降温速度5℃/minでDSCを測定したところ、約88℃で結晶化ピークの立ち上がりが見られ、78℃までに結晶化が終了した。 $\Delta H_c = -85\text{ J/g}$ であった。

【0044】実施例1 L-ラクチドの精製

参考例1で得られたL-ラクチドと不純物の熔融混合物40.0gをステンレス容器中、窒素雰囲気下95℃に保持した後、冷却速度0.5℃/minで冷却すると非常に緩慢な速度でL-ラクチドの柱状結晶の成長が始まった。最終的に70℃まで冷却した。混合物の外観は完全に固化しており、柱状のL-ラクチド結晶が析出していた。さらにこの固形物を30℃まで冷却した。固形物を取り出し、イオン交換水40mlとともにミキサーで3min粉砕洗浄し、得られたスラリーを吸引濾過した。濾紙上のケーキをさらに40mlのイオン交換水で2回洗浄した後、窒素気流中で風乾した。さらにデシケーター中で24hrs真空乾燥して純白色の結晶性粉末を得た。回収量は32.3gであった。得られた精製ラクチドは $AV=1.2\text{ eq/t}$ 、メソラクチド含有量0.6%、L-ラクチド含有量99.2%であった。また含有水分量は100ppm以下であった。

【0045】(参考例4) 精製ラクチドの重合試験

実施例1で得られた精製ラクチド2.50gをアルミニウムアセチルアセトネート0.04mol%、ラウリルアルコール0.12mol%とともに190℃、アンブ

ル中で窒素雰囲気下、開環重合したところ、急速に重合が進行するのが観察された。2hrsで重合を終了して得られた薄黄色ポリマーのクロロホルム中の溶液粘度は2.65であり、 $^1\text{H-NMR}$ による転化率は95.6%に達していた。

【0046】実施例2

参考例1で得られたL-ラクチドと不純物の熔融混合物40.0gをステンレス容器中、窒素雰囲気下93℃に保持した後、冷却速度2.5℃/minで冷却し、最終的に70℃まで冷却した。混合物の外観は完全に固化しており、柱状のL-ラクチド結晶が析出していた。さらにこの固形物を30℃まで冷却した。固形物を取り出し、実施例1と同様な洗浄操作をおこなって純白色の結晶性粉末を得た。回収量は32.0gであった。得られた精製ラクチドは $AV=2.1\text{ eq/t}$ 、メソラクチド含有量0.8%、L-ラクチド含有量99.1%であった。また含有水分量は100ppm以下であった。

【0047】実施例3

参考例1で得られたL-ラクチドと不純物の熔融混合物40.0gをステンレス容器中、窒素雰囲気下93℃に保持した後、冷却速度5.0℃/minで冷却し、最終的に70℃まで冷却した。混合物の外観は完全に固化しており、柱状のL-ラクチド結晶が析出していた。さらにこの固形物を25℃まで冷却した。固形物を取り出し、実施例1と同様な洗浄操作をおこなって純白色の結晶性粉末を得た。回収量は32.0gであった。得られた精製ラクチドは $AV=4.3\text{ eq/t}$ 、メソラクチド含有量0.6%、L-ラクチド含有量99.1%であった。また含有水分量は100ppm以下であった。

【0048】実施例4

参考例1で得られたL-ラクチドと不純物の熔融混合物40.0gをステンレス容器中、窒素雰囲気下95℃に保持した後、冷却速度0.2℃/minで冷却し、最終的に80℃まで冷却した。混合物の外観は完全に固化しており、柱状のL-ラクチド結晶が析出していた。さらにこの固形物を25℃まで冷却した。固形物を取り出し、実施例1と同様な洗浄操作をおこなって純白色の結晶性粉末を得た。回収量は32.5gであった。得られた精製ラクチドは $AV=1.1\text{ eq/t}$ 、メソラクチド含有量0.7%、L-ラクチド含有量99.2%であった。また含有水分量は100ppm以下であった。

【0049】実施例5 定温結晶化

参考例1で得られたL-ラクチドと不純物の熔融混合物40.0gをステンレス容器中、窒素雰囲気下90℃で保持した後、冷却速度4℃/minで冷却し、83℃に到達させた。数分後に非常に緩慢な速度でL-ラクチドの柱状結晶の成長が始まった。さらに83℃で保持し4hrs後、混合物の外観は完全に固化しており、柱状のL-ラクチド結晶が析出していた。さらにこの固形物を35℃まで冷却した。固形物を取り出し、実施例1と同様

な洗浄操作をおこなって純白色の結晶性粉末を得た。回収量は 32.0 g であった。得られた精製ラクチドは $AV=1.0 \text{ eq/t}$ 、メソラクチド含有量 0.6%、L-ラクチド含有量 99.2% であった。また含有水分量は 100 ppm 以下であった。

【0050】実施例 6 イソプロパノールによる洗浄操作

参考例 1 で得られた L-ラクチドと不純物の熔融混合物 40.0 g をステンレス容器中、窒素雰囲気中で 90℃ で保持した後、冷却速度 4℃/min で冷却し、83℃ に到達させた。数分後に非常に緩慢な速度で L-ラクチドの柱状結晶の成長が始まった。さらに 83℃ で保持し 4 hrs 後、混合物の外観は完全に固化しており、柱状の L-ラクチド結晶が析出していた。さらにこの固形物を 35℃ まで冷却した。固形物を取り出し、イソプロパノール 40 ml とともにミキサーで 2 min 粉碎洗浄し、得られたスラリーを吸引濾過した。濾紙上のケーキをさらに 40 ml のイソプロパノールで 1 回洗浄した後、窒素気流中で風乾した。さらにデシケーター中で 24 hrs 真空乾燥して純白色の結晶性粉末を得た。回収量は 30.5 g であった。得られた精製ラクチドは $AV=1.0 \text{ eq/t}$ 、メソラクチド含有量 0.3%、L-ラクチド含有量 99.2% であった。また含有水分量は 100 ppm 以下であった。

【0051】実施例 7 DL-ラクチドの精製

参考例 2 で得られた DL-ラクチドと不純物の熔融混合物 40.0 g をステンレス容器中、窒素雰囲気中で 105℃ に保持した後、冷却速度 0.1℃/min で冷却すると非常に緩慢な速度で DL-ラクチドのプリズム状結晶の成長が始まった。最終的に 85℃ まで冷却した。混合物の大部分は固化しており、プリズム状の DL-ラクチド結晶が析出していた。さらにこの混合物を 25℃ まで冷却した。混合物の外観は完全に固化していた。固形物を取り出し、実施例 1 と同様な洗浄操作をおこなって純白色の結晶性粉末を得た。回収量は 28.5 g であった。得られた精製ラクチドは $AV=7.6 \text{ q/t}$ 、メソラクチド含有量 24.5%、DL-ラクチド含有量 74.9% であった。また含有水分量は 150 ppm であった。

【0052】実施例 8 2 段階の結晶化

参考例 2 で得られた DL-ラクチドと不純物の熔融混合物 40.0 g をステンレス容器中、窒素雰囲気中で 102℃ に保持した後、冷却速度 0.1℃/min で冷却し、最終的に 85℃ まで冷却した。混合物の大部分は固化しており、プリズム状の DL-ラクチド結晶が析出していた。さらにこの混合物を 2℃/min で 55℃ まで冷却した後、冷却速度 0.1℃/min で冷却し、最終的に 45℃ まで冷却した。混合物の外観は完全に固化していた。さらにこの混合物を 25℃ まで冷却した。固形物を取り出し、実施例 1 と同様な洗浄操作をおこなって純白

色の結晶性粉末を得た。回収量は 28.9 g であった。得られた精製ラクチドは $AV=3.5 \text{ eq/t}$ 、メソラクチド含有量 23.7%、DL-ラクチド含有量 76.0% であった。また含有水分量は 120 ppm であった。

【0053】実施例 9 2 段階の定温結晶化

参考例 2 で得られた DL-ラクチドと不純物の熔融混合物 40.0 g をステンレス容器中、窒素雰囲気中で 100℃ に保持した後、冷却速度 4℃/min で冷却し、87℃ に到達させた。数分後、非常に緩慢な速度で DL-ラクチドのプリズム状結晶の成長が始まった。さらに 87℃ で保持し 4 hrs 後、混合物の大部分は固化しており、プリズム状の DL-ラクチド結晶が析出していた。さらにこの混合物を 44℃ まで冷却した後、さらに 44℃ で保持し 2 hrs 後、混合物の外観は完全に固化していた。さらにこの混合物を 25℃ まで冷却した。固形物を取り出し、実施例 1 と同様な洗浄操作をおこなって純白色の結晶性粉末を得た。回収量は 27.8 g であった。得られた精製ラクチドは $AV=2.3 \text{ eq/t}$ 、メソラクチド含有量 25.5%、DL-ラクチド含有量 73.8% であった。また含有水分量は 120 ppm であった。

【0054】比較例 1

参考例 1 で得られた L-ラクチドと不純物の熔融混合物 40.0 g を窒素雰囲気中で 90℃ で保持した後、スプレーノズルより室温 (約 20℃) の雰囲気中に噴出させた。瞬間的に室温に冷却され固化したものと考えられる微細な粒状 (1 mm 程度) のラクチド固形物を得た。粒状の固体をイオン交換水 40 ml とともに 3 min 攪拌洗浄し、得られたスラリーを吸引濾過した。濾紙上のケーキをさらに 40 ml のイオン交換水で 2 回洗浄した後、窒素気流中で風乾した。さらにデシケーター中で 24 hrs 真空乾燥して純白色の粒状固形物を得た。回収量は 29.8 g であった。得られた精製ラクチドは $AV=40.0 \text{ eq/t}$ 、メソラクチド含有量 3.1%、L-ラクチド含有量 95.8% であり、実施例に比較して低純度であった。

【0055】比較例 2

参考例 1 で得られた L-ラクチドと不純物の熔融混合物 40.0 g をステンレス容器中、窒素雰囲気中で 90℃ で保持した後、冷却速度 25℃/min で冷却し、70℃ まで冷却した。微細な結晶が急速に成長して、一気に固形物が生成するのが観察された。混合物の外観は完全に固化しており、微細な針状の L-ラクチド結晶が析出していた。さらにこの固形物を 30℃ まで冷却した。固形物を取り出し、実施例 1 と同様な洗浄操作をおこなって純白色の結晶性粉末を得た。回収量は 32.0 g であった。得られた精製ラクチドは $AV=35.0 \text{ eq/t}$ 、メソラクチド含有量 1.7%、L-ラクチド含有量 97.9% であった。また含有水分量は 250 ppm であり、実施例に比較して低純度であった。

【0056】参考例5 精製ラクチドの重合試験

比較例1で得られた精製ラクチド2.50gをアルミニウムアセチルアセトネート0.04mol%、ラウリルアルコール0.12mol%とともに190℃、アンプル中で窒素雰囲気下、開環重合したところ、重合は緩慢であり重合時間延長の必要が感じられた。2hrsで重合系からサンプリングして得られた薄黄色ポリマーの溶液粘度は0.89であり、転化率は82.0%であった。したがって参考例4と比較すると、好ましい重合においてはより高純度の精製ジエステルが必要であることが明らかである。

【0057】比較例3

参考例1で得られたL-ラクチドと不純物の熔融混合物40.0gをステンレス容器中、窒素雰囲気下で90℃で保持した後、冷却速度15℃/minで冷却し、70℃まで冷却した。微細な結晶が成長していくのが観察された。混合物の外観は完全に固化しており、微細な針状のL-ラクチド結晶が析出していたが、さらにこの固形物を30℃まで冷却した。固形物を取り出し、実施例1と

同様な洗浄操作をおこなって純白色の結晶性粉末を得た。回収量は32.0gであった。得られた精製ラクチドは $AV=17.2\text{ eq/t}$ 、メソラクチド含有量1.9%、L-ラクチド含有量97.4%であった。また含有水分量は250ppmであり、実施例と比較して低純度であり、開環重合のモノマーとして用いるには好ましくなかった。これらの比較例を実施例と比較すると、冷却速度を制御することにより、より高純度の精製ジエステルを得られることが明らかである。

【0058】

【発明の効果】以上の実施例からかなように、本発明において精製される α -オキシ酸の分子間環状ジエステルは従来の方法と比較してより高い純度を有している。このジエステルを開環重合すると、容易に高分子量の α -オキシ酸ポリエステルが得られ、種々の生分解性成形物を製造することができ広範な用途が期待できるので、産業界、または環境問題の解決にも寄与すること大である。

フロントページの続き

(72)発明者 有地 美奈子

滋賀県大津市堅田二丁目1番1号 東洋紡績株式会社総合研究所内

(72)発明者 宇野 敬一

滋賀県大津市堅田二丁目1番1号 東洋紡績株式会社総合研究所内